

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMORFOLOGICHE E FUNZIONALI

DIRETTORE: PROF. MARCO SALVATORE

DOTTORATO DI RICERCA IN IMAGING MOLECOLARE

TESI SPERIMENTALE:

**Diffusion-Weighted MRI 3T nella valutazione di pazienti con
carcinoma dell'endometrio e della cervice uterina:
confronto con FDG PET-TC con mezzo di contrasto iodato**

Relatore

PROF. MARCO SALVATORE

Candidata

DOTT.SSA LAURA MICOL PIZZUTI

INTRODUZIONE

CARCINOMA ENDOMETRIO

Epidemiologia

Negli ultimi vent'anni il carcinoma dell'endometrio è diventata la neoplasia pelvica più frequente nella donna. Si stima che ogni anno, in Italia, si verifichino circa 5.000 nuovi casi di carcinoma endometriale, corrispondenti a circa il 15% di tutte le neoplasie, risultando il quarto tumore per frequenza dopo quelli della mammella, polmone e del colon. (1)

Pur essendo considerata ancora una malattia della post-menopausa, il 25% dei casi si verifica nelle donne in età pre-menopausale, e il 2% nelle donne con meno di 40 anni.

Patogenesi

I principali fattori di rischio per l'insorgenza del carcinoma endometriale sono l'obesità, l'utilizzo di terapia estrogenica sostitutiva, la nulliparità, il diabete e l'ipertensione. (Tab.1). Le donne che assumono Tamoxifene (un antiestrogeno sintetico usato come terapia adiuvante nel carcinoma della mammella che ha dimostrato di avere effetti estrogenomimetici sull'endometrio) presentano anch'esse un rischio più elevato di sviluppare il tumore endometriale. Tale rischio si accentua se si associa più di un fattore (2-4). Nella tabella 1 sono elencati i principali fattori di rischio e le loro percentuali.

Tab. 1-Principali fattori di rischio nel carcinoma dell'endometrio

Fattore	Rischio (%)
- Obesità	3,2-10
-Terapia estrogenica in menopausa	2-12
-Terapia con tamoxifene	1,7-7,5
- Menarca < 11 anni	3,9
- Nulliparità	2-5
- Menopausa > 53 anni	2,6
- Pregresso carcinoma mammario	1,7-3,7
- Diabete	1,8-2,7
- Ipertensione	1,2-1,7
- Fumo	0,5

Istopatologia

Il carcinoma dell'endometrio macroscopicamente può presentarsi in due forme

- una forma circoscritta
- una forma diffusa

La forma circoscritta appare, di solito, come una formazione polipoide e, più raramente, come un'ulcerazione od un rilievo nodulare limitato ad una precisa area endometriale.

Questa proliferazione, a differenza dei polipi endometriali benigni, è irregolare, friabile con più accentuata necrosi od emorragia.

L'infiltrazione in profondità nel miometrio può provocare un'erosione progressiva dello strato muscolare fino ad affiorare alla superficie peritoneale.

La forma diffusa occupa, solitamente, gran parte della cavità uterina e può anche essere dovuta all'estendersi di una forma circoscritta che inizia, per lo più, nel terzo superiore della cavità, oppure può essere generata dall'origine multicentrica del tumore.

La classificazione istologica del carcinoma dell'endometrio prevede sette istotipi:

- 1) adenocarcinoma endometrioidale
- 2) carcinoma sieroso
- 3) carcinoma a cellule chiare
- 4) carcinoma mucinoso
- 5) carcinoma squamocellulare
- 6) carcinoma indifferenziato
- 7) carcinoma misto

La forma più frequente è l'adenocarcinoma endometrioidale che rappresenta circa l'80-90% dei tumori maligni endometriali. Si tratta, soprattutto, di forme abbastanza differenziate, con ghiandole tubulari rivestite da cellule stratificate contenenti scarsa mucina. (2,5,6,7,8).

Nell'adenocarcinoma esistono tre gradi di differenziazione G1, G2 e G3. I gradi più frequenti sono il G1 ed il G2, mentre il G3 incide per circa il 10% dei casi. Una certa variabilità intersoggettiva nella valutazione istologica del grading è comunque inevitabile. Istotipo e grading identificati sul materiale biotico in alcuni casi possono essere modificati all'esame del pezzo operatorio. Poiché il grado di differenziazione e, soprattutto, il grado nucleare è un importante fattore prognostico occorre, sempre, individuare questa caratteristica. In base ai dati epidemiologici e clinici il carcinoma dell'endometrio viene distinto in due categorie in base alla patogenesi, una correlata agli estrogeni e una indipendente.

La prima categoria è rappresentata dall'adenocarcinoma endometrioidale con le sue varianti. Il carcinoma estrogenocorrelato ha alcune caratteristiche: insorgenza preferenziale in età pre- o perimenopausale, associazione con un'esposizione eccessiva a estrogeni esogeni (terapia ormonale sostitutiva non bilanciata) o endogeni, prognosi di solito favorevole. Istologicamente si osserva un'iperplasia dell'endometrio; il grado è nella maggior parte dei casi bene o moderatamente differenziato e l'invasione dell'endometrio è in genere limitata.

La seconda categoria patogenetica è rappresentata dal carcinoma sieroso, dal carcinoma a cellule chiare e dal carcinoma adenosquamoso e indifferenziato. Questi costituiscono un terzo dei casi, non sono associati con l'esposizione ad estrogeni, sono tipici dell'età postmenopausale e hanno una prognosi sfavorevole.

La neoplasia è spesso poco differenziata, ed è frequente un'estesa infiltrazione del miometrio. La discriminazione tra le due categorie si basa su criteri morfologici e non sulla situazione endocrina della paziente. La valutazione ormonale non ha valore poiché i livelli plasmatici di androstenedione, estrone, estradiolo e testosterone nelle pazienti in post-menopausa con e senza carcinoma dell'endometrio sono analoghi a quelli riscontrati in donne comparabili per peso ed età.

Diffusione

La diffusione del carcinoma dell'endometrio avviene per estensione diretta, per via linfatica e per via ematica.

Per estensione diretta il tumore può estendersi verso il miometrio, il canale cervicale e l'esocervice, verso le tube, l'ovaio, la vescica e la cavità peritoneale. L'estensione al perimetrio è considerata malattia extra-uterina. L'estensione verso il canale cervicale e l'esocervice classifica la neoplasia al secondo stadio. L'estensione diretta alle tube (invasione del tratto intramurale) non modifica lo stadio. L'estensione verso la vescica ed il retto è rara: essa fa classificare il tumore allo stadio IV. L'entità dell'invasione del miometrio modifica lo stadio a seconda che il miometrio non sia ancora invaso, sia infiltrata la metà dello spessore del muscolo uterino oppure sia infiltrata più della metà di questo. Lentamente il miometrio può essere eroso sino alla

sierosa ed a questo punto si può avere uno sfaldamento di cellule neoplastiche nella cavità peritoneale.

La diffusione per via linfatica consente alle cellule maligne di raggiungere il parametrio, la vagina, le tube, le ovaie ed i linfonodi retroperitoneali, pelvici e lomboaortici. L'interessamento della vagina oltre che per via linfatica può avvenire per estensione diretta. La diffusione alle ovaie e alla parte non intramurale delle tube avviene attraverso i linfatici del mesoovario e del mesosalpinge. Metastasi linfonodali si riscontrano nel 5-15% delle pazienti con tumore limitato al corpo uterino e nel 20-30% delle pazienti con tumore esteso alla cervice. Le stazioni pelviche sono le più colpite. Metastasi isolate ai linfonodi lomboaortici sono rare (0,5-3%), ma il rischio aumenta in caso di positività dei linfonodi pelvici.

Le metastasi per via ematogena avvengono piuttosto tardivamente e si verificano al polmone (2-3 $\frac{3}{4}$ dei casi), alle ossa, al fegato, alla vagina per via venosa retrograda ed in altri organi. Le metastasi per via linfatica e per via ematogena sono tanto più frequenti quanto più il tumore è poco differenziato (G3) e quanto più estesa è l'invasione del miometrio.

Stadi del carcinoma dell'endometrio

Una volta diagnosticato un carcinoma dell'endometrio, bisogna condurre alcuni accertamenti per valutare la diffusione della malattia:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• esame clinico;• colposcopia con studio delle pareti vaginali;• valutazione del canale cervicale (isteroscopia o raschiamento frazionato, se non eseguiti in precedenza);• ecografia transvaginale per valutare l'infiltrazione endometriale e l'anatomia degli annessi. |
|--|

La profondità dell'invasione del miometrio, oltre che con l'ecografia transvaginale, può essere definita mediante la risonanza magnetica, che valuta anche la situazione della pelvi nel suo complesso. In presenza di una sintomatologia riferibile ad altri distretti, sono indicati esami specifici. Nei casi nei quali si ritiene opportuno, si possono aggiungere: l'urografia, la retto-colonscopia ed il clisma opaco a doppio contrasto, la cistoscopia, la laparoscopia, la scintigrafia epatica e scheletrica.

Lo stadio clinico viene determinato secondo la classificazione F.I.G.O. (ottobre 1988) e quella dell'Unione internazionale contro il cancro (UICC) definita come TNM (1992). La prognosi è infatti strettamente correlata con questa ultima classificazione mentre la classificazione clinica non può fornire quell'insieme di elementi che permettono di valutare la diffusione del tumore con esattezza, presentando un tasso di sotto-stadiazione del 13-22%, con conseguenti limitazioni delle possibilità terapeutiche (9,10,11). Per via di tali limitazioni la FIGO nel 1998, ha rivisto la stadiazione clinica del carcinoma endometriale adottando un sistema di stadiazione chirurgico-anatomopatologico.

Prognosi del carcinoma dell'endometrio:

La prognosi del carcinoma del corpo dell'utero è direttamente correlata alla presenza o assenza di fattori di rischio intrauterini o extrauterini facilmente determinabili. Fattori prognostici intrauterini sono: il tipo istologico, il grado di differenziazione, la profondità dell'infiltrazione miometriale, l'estensione all'istmo e alla cervice e l'invasione degli spazi vascolari. Fattori prognostici extrauterini sono: le metastasi agli annessi, la diffusione intraperitoneale, la citologia peritoneale positiva, le metastasi linfonodali pelviche e il coinvolgimento linfonodale paraaortico. (2,5, 6,7,8,12).

Grado e infiltrazione miometriale

Il grado di differenziazione istologica è uno dei più sensibili indicatori della diffusione del tumore. Infatti, circa il 50 % delle lesioni di grado 3 hanno una infiltrazione miometriale della metà esterna, con un interessamento linfonodale pelvico del 34 % e paraaortico del 23 %. Tuttavia, esistono delle eccezioni: il 10 % dei G1 hanno un'invasione miometriale profonda e il 7 % dei G3 sono limitate all'endometrio; sebbene solo il 2,8 % di tutti i G1 hanno interessamento linfonodale pelvico e il 1,7 % paraaortico, l'11 % e il 6 %, rispettivamente, hanno linfonodi positivi se c'è infiltrazione miometriale profonda. Il grado di differenziazione tumorale ha un profondo effetto sulla sopravvivenza con prognosi molto sfavorevole per i G3 verso i G1-G2. (2,4,5,6,7,8,12,13).

Terapia

Il trattamento primario del carcinoma dell'endometrio è chirurgico e consiste nell'isterectomia totale con ovarosalpingectomia bilaterale e colpectomia del terzo superiore per via laparotomica. Per le pazienti, nelle quali per condizioni generali (età avanzata) viene esclusa la fattibilità della chirurgia per via addominale deve essere valutata, prima di altre scelte terapeutiche, l'operabilità per via vaginale. La scelta chirurgica come approccio terapeutico di prima istanza si basa sulla considerazione che la maggior parte delle neoplasie sono confinate al corpo uterino e che la chirurgia può essere di per sé atto terapeutico sufficiente e definitivo; consente, inoltre, l'identificazione dei fattori di rischio definiti dalla stadiazione patologica. Quando la chirurgia non comprende la linfadenectomia o il sampling linfonodale, può essere considerata accettabile la previsione dell'interessamento metastatico ai linfonodi regionali basata sui fattori di rischio legati alla neoplasia primitiva sulla scorta di considerazioni statistiche linfonodale pelvico e lombo-aortico è in rapporto diretto con il grado di differenziazione e con la profondità di infiltrazione del miometrio. E' inferiore al 5% quando la neoplasia è confinata all'endometrio; l'invasione del terzo

interno del miometrio e un grading 2 si associano a coinvolgimento dei linfonodi pelvici nel 5-9% dei casi e dei linfonodi para-aortici nel 5%. Quando c'è invasione della metà esterna del miometrio o un grading 3, l'invasione dei linfonodi pelvici varia dal 18 al 25% con il 11-17% di interessamento paraaortico. Dopo l'intervento chirurgico e prima di eventuali terapie adiuvanti può essere indicato programmare accertamenti volti ad individuare alterazioni postchirurgiche con particolare riferimento ad alterazioni della minzione, della funzione renale o intestinale. La radioterapia radicale esclusiva è indicata nelle pazienti con neoplasia in fase localmente avanzata, clinicamente e strumentalmente accertata in modo inequivocabile, ovvero nelle pazienti inoperabili per condizioni patologiche associate.

Terapia allo Stadio I

La semplice isterectomia per via laparotomica con ovarosalpingectomia bilaterale ed asportazione di un colletto vaginale di 1-2 cm, preceduta dal lavaggio peritoneale per l'esame citologico, è il trattamento adeguato nelle pazienti con malattia allo Stadio Ia con:

- a. elevato grado di differenziazione (G1);
- b. penetrazione miometriale assente;
- c. linfonodi negativi alla verifica intraoperatoria;
- d. citologia peritoneale negativa.

Sono in queste condizioni circa il 40-50% delle pazienti con carcinoma endometriale. In questi casi la sopravvivenza a cinque anni si avvicina al 98% e la prognosi migliore sembrano averla le pazienti in età premenopausale. I tumori con invasione limitata alla metà interna del miometrio (stadio Ib), se il grado di differenziazione è favorevole (G1-G2) non richiedono un ulteriore trattamento, mentre nei casi con grado di differenziazione o istotipo sfavorevoli viene generalmente impiegato un trattamento adiuvante. Nei tumori che invadono la metà esterna del miometrio (Ic), qualunque sia l'istotipo e il grado di differenziazione, viene generalmente impiegata una terapia adiuvante.

Terapia allo Stadio II

Lo Stadio II del cancro endometriale è rappresentato da quella situazione nella quale il tumore si è esteso al collo uterino. Nell'ambito di questa estensione si debbono però distinguere le invasioni della sola mucosa cervicale (stadio IIa), la microdiffusione al solo stroma e/o al muscolo cervicale ed il coinvolgimento massivo di questo tratto dell'utero (stadio IIb). Queste tre diverse condizioni implicano infatti una prognosi diversa. Non sempre è agevole diagnosticare in modo sicuro questo stadio. Infatti prima dell'intervento, il curettage frazionato dell'endocervice e della cavità del corpo presenta sovente dei falsi positivi, dovuti a frustoli di mucosa endometriale cancerizzati caduti nel canale cervicale e prelevati perciò in questa zona. Questa contaminazione porta a sovrastadiare la paziente classificandola allo Stadio II mentre in realtà ha uno Stadio I. Si possono avere anche falsi negativi se chi pratica il raschiamento endocervicale non asporta mucosa da ogni punto di questo canale. La prognosi è migliore nei casi con invasione limitata alla mucosa della cervice, peggiore nei casi di invasione molto estesa del muscolo cervicale. La terapia allo Stadio II dopo intervento chirurgico dovrebbe consistere in un'irradiazione esterna della pelvi completata successivamente da una irradiazione del fondo vaginale. Se durante l'intervento era stata fatta una linfadenectomia o per lo meno il controllo intraoperatorio dei linfonodi pelvici e paraaortici e se detti linfonodi sono risultati istologicamente o clinicamente negativi, l'irradiazione esterna sarà solo pelvica. Al momento non vi esistono evidenze sull'utilità di un trattamento radiante preoperatorio.

Terapia allo Stadio III

Nei casi appartenenti a questo stadio (il cancro è uscito dall'utero ma è ancora confinato alla pelvi e/o vi sono metastasi ai linfonodi pelvici e/o paraaortici) occorre distinguere varie situazioni ma occorre tener presente che la positività dei linfonodi è elevata e varia dal 30 al 50%. Le differenti caratteristiche della diffusione neoplastica negli stadi IIIa, IIIb e IIIc possono richiedere una terapia adiuvante personalizzata. La radioterapia esterna è stata ampiamente utilizzata negli stadi IIIa e IIIb. Vi è molta

discussione circa il trattamento delle pazienti classificate in stadio IIIa soltanto per la positività della citologia peritoneale. Molti autori ritengono che questa ultima non necessiti di un trattamento adiuvante in assenza di malattia extrauterina o di altri fattori prognostici sfavorevoli. Analogamente, secondo le linee guida della Società Italiana di Oncologia Ginecologica la citologia peritoneale di per sé non dovrebbe influenzare le decisioni terapeutiche. Nello stadio IIIc la radioterapia esterna e/o la chemioterapia sono state variamente impiegate quale trattamento adiuvante. Le pazienti con invasione della mucosa vescicale o rettale alla diagnosi, sottoposte un tempo a radioterapia primaria o a chirurgia eviscerativa, sono attualmente trattate con chemioterapia neoadiuvante seguita da radioterapia di consolidamento.

Terapia allo Stadio IV

Per fortuna questa condizione viene diagnosticata in una paziente con carcinoma endometriale piuttosto raramente e di solito si tratta delle varietà più aggressive della neoplasia (carcinoma squamo-adenomatoso, carcinoma indifferenziato, ecc.). In questo stadio l'irradiazione ha per lo più valore palliativo avendo lo scopo di diminuire le metrorragie ed i dolori. Molte di queste pazienti possono venire trattate solo con alte dosi di progestinici e/o con la polichemioterapia.

Indicazione ai trattamenti adiuvanti

Il trattamento adiuvante più diffuso e accettato è la radioterapia esterna sulla pelvi, la cui efficacia è dimostrata però solo per il controllo locale della malattia.

La radioterapia adiuvante è indicata in funzione del rischio di recidive pelviche e/o di recidiva vaginale. Nel primo caso il trattamento è costituito dall'irradiazione con fasci esterni; nel secondo caso dalla brachiterapia endovaginale. In presenza di entrambi di rischio, le due metodiche vanno associate.

Il rischio di recidiva vaginale è correlato all'entità della colpectomia e agli stessi fattori di rischio condizionanti l'indicazione all'irradiazione pelvica.

I tumori con invasione dello stroma cervicale (stadio IIb) non sottoposti a chirurgia adeguata (isterectomia radicale con annessiectomia bilaterale e linfadenectomia pelvica) devono essere trattati con radioterapia postoperatoria.

Nei tumori con diffusione alla tuba e all'ovaio (stadio IIIa) non è documentata l'utilità di un trattamento adiuvante post-chirurgico, anche se i dati delle serie retrospettive sembrano suggerire un trattamento chemioterapico soprattutto per gli istotipi sfavorevoli (sierosopapillifero, adenosquamoso e a cellule chiare). Nei tumori con coinvolgimento della vagina (stadio IIIb) il trattamento radioterapico è il trattamento di scelta. Nei tumori con coinvolgimento linfonodale (stadio IIIc) è consigliato un trattamento post-chirurgico. Attualmente il trattamento più impiegato in questa condizione è la radioterapia. Alcuni elementi della storia naturale della malattia suggeriscono una possibile utilità della chemioterapia, ma non vi sono ancora studi clinici controllati a sostegno di tale indicazione. In letteratura sono state riportate piccole serie di pazienti che hanno ricevuto una radioterapia esterna pelvica e para-aortica per carcinoma endometriale con impegno linfonodale para-aortico. Nella studio di Feuer e Calanog la sopravvivenza a 5 anni dopo radioterapia a campo esteso era 66,7% nelle pazienti con metastasi aortiche microscopiche e 16,7% in quelle con metastasi aortiche macroscopiche. Rose et al. hanno sottoposto a radioterapia para-aortica 17 delle 26 pazienti con metastasi linfonodali in questa area, ed hanno osservato che il 53% di esse erano viventi e libere da malattia dopo un intervallo mediano di 27 mesi. La sopravvivenza delle pazienti non sottoposte a questa terapia radiante e trattate con ormonoterapia o chemioterapia era significativamente peggiore ($p = 0,004$). La radioterapia para-aortica si associa tuttavia ad una non trascurabile incidenza di gravi complicanze intestinali. Hicks et al., analizzando 19 pazienti con impegno linfonodale para-aortico, hanno riscontrato che la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni era 27% nelle pazienti trattate con radioterapia pelvica e para-aortica e 0% in quelle trattate con radioterapia pelvica ed ormonoterapia. Una positività dei linfonodi pelvici o para-aortici è stata trovata in 23 delle 856 donne incluse in uno studio multicentrico italiano sul trattamento del carcinoma endometriale in I stadio clinico. Queste pazienti hanno ricevuto una radioterapia pelvica e para-aortica, associata o meno ad ormonoterapia con

medrossiprogesterone acetato 200 mg/die per os per 1 anno. Complessivamente 6 (26,1%) pazienti hanno sviluppato una recidiva, che era a distanza in 3 casi, regionale in 2 casi e pelvica in 1 caso. L'irradiazione dell'area para-aortica può essere efficace soprattutto nel controllo della malattia microscopica, anche dopo debulking chirurgico. Questo trattamento radiante è comunque poco utilizzato nella pratica clinica sia per il rischio di gravi sequele iatrogene sia perché l'eventuale interessamento dei linfonodi para-aortici è ritenuto sinonimo di diffusione sistemica di malattia.

I tumori con estensione alla vescica o al retto, così come i tumori con metastasi a distanza, alla diagnosi (stadi IVa e IVb) hanno una prognosi molto sfavorevole e sono trattati con un'indicazione personalizzata.

Pazienti per le quali non è raccomandato alcun trattamento adiuvante

Età	> 75 anni	< 75 anni	< 75 anni
Patologia concomitante	presente	indifferente	indifferente
Grading	1	< 3	< 3
Infiltrazione miometriale	1	1	1
Istologia	endometriode	endometriode	speciali
Linfonodi	indifferente	N-Nx	N-N

Pazienti che possono beneficiare di un trattamento radioterapico adiuvante

Età	≥ 75 anni	≥ 75 anni	≥ 75 anni	< 75 anni	< 75 anni	< 75 anni
Patologia concomitante	presente	assente	assente	indifferente	indifferente	indifferente
Grading	2-3	indifferente	indifferente	indifferente	indifferente	3
Infiltrazione miometriale	2	indifferente	2	indifferente	2	1
Istologia	indifferente	indifferente	indifferente	indifferente	indifferente	indifferente
Linfonodi	N+	N+	N-Nx	N+	N-Nx	N-Nx

Pazienti che possono beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante

Età	≥ 75 anni	≥ 75 anni	< 75 anni	< 75 anni	< 75 anni
Patologia concomitante	presente	assente	indifferente	indifferente	indifferente
Grading	2-3	indifferente	indifferente	indifferente	3
Infiltrazione miometriale	2	indifferente	indifferente	2	1
Istologia	speciali	speciali	speciali	speciali	speciali
Linfonodi	N+	N+	N+	N-Nx	N-Nx

Riprese di malattia e controllo periodico dopo trattamento

Le recidive vengono distinte rispetto alla sede in:

○	recidiva vaginale isolata (cupola o parete);
○	recidiva pelvica centrale;
○	recidiva pelvica regionale (pareti e/o linfonodi);
○	recidiva a distanza.

Le recidive vaginali isolate sono di due tipi:

- | | |
|---|--|
| ○ | sulla cupola vaginale, dovuta ad una diffusione neoplastica intraoperatoria; |
| ○ | sul terzo inferiore della vagina, dovuta ad una disseminazione vascolare più spesso linfatica che ematica. |

La prima si verifica in genere entro 6 mesi, la seconda entro i 2 anni dalla prima terapia. Le riprese a distanza più frequenti sono quelle polmonari, epatiche ed ossee.

Il 75% delle recidive compare entro 2 anni. Le pazienti dovrebbero pertanto essere seguite con uno stretto follow-up con esame pelvico, colpocitologia, vaginoscopia e visita generale. La vaginoscopia con test di Schiller e la colpocitologia permettono di diagnosticare precocemente una recidiva superficiale vaginale, facilitandone la cura.

Dopo il secondo anno le pazienti vanno seguite ogni 6 mesi alla ricerca delle metastasi più frequenti. Accertamenti specifici di diagnostica per immagini (TC, RM) dovranno essere eseguiti per quesiti clinici specifici ed in riferimento alla classe di rischio della paziente e al trattamento effettuato.

Va ricordato che sono possibili riprese di malattia anche dopo un lungo intervallo dal trattamento primario. Il follow-up di queste pazienti deve pertanto essere continuato, con cadenza annuale, anche dopo il quinto anno.

Trattamento delle riprese di malattia

Le recidive superficiali sulla cupola vaginale possono essere risolte con la sola brachiradioterapia. Il trattamento delle recidive pelviche, centrali e regionali va personalizzato in base alle loro dimensioni, al tempo di comparsa e al trattamento precedente. Una recidiva pelvica centrale o laterale, se di piccole dimensioni ed in

pazienti non pre-trattate con radioterapia esterna, può essere affrontata con la radioterapia esterna.

I trattamenti di elezione delle riprese a distanza sono la chemioterapia e la terapia ormonale. La chemioterapia si avvale del platino e dei suoi derivati, e delle antracicline, con risposte intorno al 20-25%. La terapia ormonale si avvale dei progestinici a dosi medio alte (160-1.000 mg die) a seconda dei farmaci usati.

Si può prendere in considerazione un approccio chirurgico in caso di metastasi viscerali isolate.

Prognosi

La prognosi per una paziente con neoplasia limitata al corpo dell'utero (stadio I) varia dal 70 al 95% di sopravvivenza a cinque anni, in funzione del grado istologico e dell'infiltrazione miometriale, essendo migliore per le neoplasie ben differenziate con minima o assente infiltrazione miometriale, e peggiore per quelle con questi elementi prognostici di segno sfavorevole.

Anche le pazienti con una neoplasia a diffusione cervicale, quando trattate con una terapia chirurgica adeguata ed una terapia adiuvante se necessario, hanno una buona sopravvivenza a cinque anni (70-80%).

Le neoplasie al terzo stadio dimostrano una prognosi diversa in rapporto alla sede della diffusione extrauterina (30-60%); in tale ambito la prognosi è migliore in caso di sola citologia peritoneale positiva (fino all'80%) ed inferiore per neoplasie con ampia diffusione pelvica e linfonodale e/o metastasi ovariche.

La prognosi delle pazienti con neoplasia al quarto stadio è di solito pessima (0-15%) in rapporto alla presenza o meno di localizzazioni secondarie extrapelviche e alle condizioni generali (performance status) che possono condizionare le scelte terapeutiche personalizzate.

Ruolo della RM

La RM non è utilizzata per porre diagnosi di carcinoma dell'endometrio che, in pazienti con sanguinamento vaginale atipico, infatti, è tipicamente eseguita tramite

ecografia trans-vaginale, la quale presenta una sensibilità del 96% nelle lesioni con diametro maggiore di 5mm (14). Il ruolo principale della RM risiede, invece, nella stadiazione di malattia e nella pianificazione pre-operatoria. Nonostante la maggior parte delle donne affette da adenocarcinoma dell'endometrio, vadano incontro ad una stadiazione chirurgica, come approccio iniziale, una stadiazione basata sull'imaging potrebbe essere considerata una valida alternativa, oltre a rilevarsi molto utile nel guidare un eventuale trattamento radioterapico. Diverse metodiche di diagnostica per immagini sono state proposte per la stadiazione di questa malattia in particolare l'ecografia transvaginale (15), la TC (16), e la RM (11). Ad ogni modo la RM si è dimostrata la metodica più valida, in virtù della sua multiplanarità e della sua elevata risoluzione di contrasto intrinseca. L'accuratezza della stadiazione con RM del carcinoma dell'endometrio varia dall'83% al 92% (11,17,18). Inoltre, i risultati di una meta-analisi hanno rilevato che la RM con mezzo di contrasto ev è più valida dell'ecografia, della TC e della RM senza utilizzo di mezzo di contrasto, nel predire l'infiltrazione miometriale (19,20).

Ruolo della (18) F-FDG-PET-TC

Attualmente il ruolo della PET-TC con FDG nel carcinoma dell'endometrio si limita, essenzialmente, a tre aspetti:

- 1) rilevazione di metastasi linfonodali (N)
- 2) rilevazione metastasi a distanza (M)
- 3) valutazione della risposta radioterapica e/o chemioterapica

La FDG-PET-TC è anche una mezzo complementare per fornire informazioni anatomiche e funzionali su un'eventuale recidiva tumorale i pazienti con carcinoma dell'endometrio.

CARCINOMA CERVICE

Epidemiologia

Si stima che il numero totale di casi per anno nel mondo di carcinoma della cervice sia di 371.200, corrispondente al 9,8% di tutti i tumori nella donna, con oltre 50.000 nuovi casi per anno di carcinoma in situ. (21).

Patogenesi

L'infezione da Papillomavirus umano (HPV) è il principale fattore di rischio per l'insorgenza del cancro della cervice.

L'infezione della cervice causata dal Papillomavirus umano (HPV) è la causa più comune del cancro della cervice. Tuttavia, non tutte le donne con infezione da HPV svilupperanno il tumore. Le donne che non si sottopongono regolarmente al Pap test per la diagnosi dell'HPV o per individuare la presenza di cellule cervicali atipiche hanno un rischio più elevato di sviluppare un tumore cervicale.

Altri fattori di rischio sono:

- numerose gravidanze;
- molteplicità di partner sessuali;
- primo rapporto sessuale in giovane età;
- fumo;
- uso di contraccettivi orali (pillola);
- indebolimento del sistema immunitario.

Istopatologia

Il carcinoma squamocellulare, che origina dall'epitelio squamoso della portio o esocervice, è responsabile di oltre l'80% di tutti i casi di cancro della cervice; l'adenocarcinoma che origina dalle ghiandole del canale endocervicale, è responsabile della maggior parte dei restanti casi. I sarcomi e i piccoli tumori neuroendocrini sono molto rari.

Generalmente, il cancro della cervice è asintomatico, ma la diagnosi precoce è possibile attraverso i controlli da eseguire su base annuale. Potenziali segni di malattia sono il sanguinamento vaginale e il dolore pelvico.

Diffusione

Il carcinoma della cervice è caratterizzato da uno sviluppo per lo più locale con coinvolgimento delle strutture paracervicali e degli organi vicini per contiguità; le vie di diffusione nei piani dello spazio possono avvenire in senso:

- longitudinale: verso la vagina
- superiore: verso il corpo dell'utero
- laterale: verso il parametrio e paracolpo
- anteriore: verso la vescica
- posteriore: verso il retto.

La diffusione per via ematogena è piuttosto rara e le metastasi a distanza compaiono in stadi tardivi della malattia, mentre il coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale alla dimensioni ed all'estensione locale della lesione. Esiste un duplice drenaggio linfatico dell'utero: uno proprio del corpo, che segue il decorso dei vasi ovarici fino ai linfonodi lomboaortici, ed uno cervicale che attraverso i vasi parametriali raggiunge i linfonodi pelvici. Le prime stazioni interessate dalle metastasi sono i linfonodi retroperitoneali pelvici, ipogastrici, otturatorii, presacrali, retrocrurali, iliaci esterni e comuni raggiunti attraverso i legamenti larghi ed i parametri.

Stadiazione

Un ruolo di primaria importanza assume la corretta classificazione della neoplasia in considerazione della pianificazione terapeutica.

L'elemento chiave, nella stadiazione del tumore cervicale, è, dunque, la distinzione tra malattia cosiddetta precoce (stadio I e IIA), che può essere trattata chirurgicamente, e malattia localmente avanzata (stadio IIB o superiore) che si giova di trattamento con radioterapia da sola o in combinazione con la chemioterapia. Le lesioni pre-invasive, possono essere trattate con elettrocoagulazione, crioterapia, o ablazione con laser. Inoltre, un sottogruppo di pazienti in stadio IB1, lesione confinata alla cervice con diametro trasverso massimo inferiore a 4 cm, può essere suscettibile di trattamento chirurgico che preservi la fertilità (trachelectomia).

- Stadio IA: lesione microinvasiva
- Stadio IB: lesione confinata alla cervice, in tale stadio cruciali sono le dimensioni della neoplasia per il diverso approccio terapeutico (IB1 vs IB2) (22).
- Stadio IIA: invasione dei due terzi superiori della vagina
- Stadio IIB: invasione dei parametri
- Stadio IIIA: invasione del terzo inferiore della vagina
- Stadio IIIB: estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi secondaria ad infiltrazione ureterale.
- Stadio IVA: estensione alla vescica o al retto
- Stadio IVB: diffusione al di fuori della pelvi e/o metastasi a distanza.

Prognosi

sopravvivenza a 5 anni del 99% per lo stadio IA, del 65% per lo stadio IIB e del 43% per lo stadio IIIB (22).

Terapia

Esistono tre opzioni terapeutiche standard:

Chirurgia

La chirurgia, che consiste nell'asportazione del tumore, è uno dei metodi di trattamento del cancro della cervice. Il chirurgo potrà decidere di attuare uno dei seguenti tipi di intervento:

- conizzazione: è l'intervento tramite il quale si asporta una porzione di tessuto a forma di cono dalla cervice e dal canale cervicale. Il campione sarà quindi analizzato in laboratorio al microscopio per rilevare l'eventuale presenza di cellule neoplastiche. La conizzazione può essere attuata ai fini diagnostici o terapeutici;
- isterectomia totale: è l'intervento di ablazione dell'utero e della cervice. Se l'intervento si esegue attraverso la vagina, si parla di isterectomia vaginale; se, invece, il chirurgo esegue una lunga incisione nell'addome, si parla di isterectomia addominale totale. Se l'incisione addominale è piccola e l'intervento si esegue introducendo attraverso questa breccia uno strumento che prende il nome di laparoscopio, si parla di isterectomia laparoscopica;
- annessiectomia bilaterale: consiste nell'asportazione di entrambe le ovaie e le salpingi (o tube di Falloppio);
- isterectomia radicale: è l'intervento tramite il quale il chirurgo rimuove l'utero, la cervice e parte della vagina, con la possibilità di asportare nella stessa sede anche le ovaie, le salpingi o i linfonodi adiacenti;
- eviscerazione pelvica: consiste nell'asportazione della porzione inferiore del colon, del retto e della vescica. Nella donna, si rimuovono anche la cervice, la vagina, le ovaie e i linfonodi adiacenti. Il chirurgo praticherà aperture artificiali

(stomi) per consentire la raccolta delle urine e l'evacuazione delle feci in appositi sacchetti. Dopo l'intervento potrebbe essere necessario procedere a chirurgia plastica per la ricostruzione della vagina;

- criochirurgia (o crioterapia): è una tecnica che utilizza uno strumento per congelare e distruggere il tessuto anomalo, come nel caso del carcinoma in situ;
- laserchirurgia: è una tecnica che utilizza come bisturi un raggio laser (uno stretto fascio di luce intensa) per incidere i tessuti senza fuoriuscita di sangue o per asportare una lesione superficiale;
- LEEP (acronimo dall'inglese Loop Electrosurgical Excision Procedure): è la procedura chirurgica che utilizza un'ansa (da cui deriva anche la definizione di ansa diatermica) collegata a corrente elettrica per asportare del tessuto anormale dalla cervice.

Radioterapia

La radioterapia consiste nell'applicazione di radiazioni ad alta frequenza per distruggere le cellule neoplastiche. Esistono due tipi di radioterapia: radioterapia esterna: le radiazioni vengono erogate da una macchina esterna all'organismo e orientate sulla zona interessata dal tumore; oppure radioterapia interna o intracavitaria: le radiazioni vengono erogate internamente a partire da sostanze radioattive impiantate tramite aghi, tubicini o cateteri all'interno o a breve distanza dal tumore. La modalità di attuazione della radioterapia dipende dal tipo e dallo stadio del tumore da trattare.

Chemioterapia

La chemioterapia è la modalità terapeutica che uccide le cellule tumorali o blocca la divisione cellulare attraverso la somministrazione di farmaci che possono essere assunti per bocca, in forma di compresse, oppure iniettati per via endovenosa o intramuscolare. In questi casi, la chemioterapia si definisce trattamento sistemico perché il farmaco entra nella circolazione sanguigna, si diffonde nell'organismo e, in questo modo, può raggiungere e distruggere le cellule neoplastiche che si sono

diffuse a distanza. Quando il farmaco chemioterapico è somministrato direttamente nella colonna spinale, in un organo o in una cavità organica quale l'addome, esso agisce principalmente sulle cellule neoplastiche presenti in quella regione (chemioterapia loco-regionale). Le modalità di attuazione della chemioterapia dipendono dal tipo e dallo stadio del tumore trattato.

TRATTAMENTO IN BASE ALLO STADIO

Stadio 0 (Carcinoma in situ)

Le opzioni terapeutiche saranno le seguenti:

- ansa diatermica (LEEP)
- laserchirurgia
- conizzazione
- criochirurgia
- isterectomia totale per le pazienti che non possono o non vogliono più avere figli;
- radioterapia interna per le pazienti che non possono essere sottoposte a un intervento chirurgico.

Stadio I

Le opzioni terapeutiche saranno le seguenti, rispettivamente, per i tumori di stadio IA e IB:

stadio IA	stadio IB
<ul style="list-style-type: none">· isterectomia totale con o senza annessiectomia bilaterale (v. sopra);· conizzazione (v. sopra);· isterectomia radicale (v. sopra) con dissezione linfonodale;· radioterapia interna (v. sopra).	<ul style="list-style-type: none">· combinazione di radioterapia interna ed esterna;· isterectomia radicale e dissezione linfonodale (v. sopra);· isterectomia radicale e dissezione linfonodale (v. sopra) seguite da radioterapia più chemioterapia;· radioterapia più chemioterapia.

Stadio II

Le opzioni terapeutiche saranno le seguenti, rispettivamente, per i tumori di stadio IIA e IIB:

stadio IIA	stadio IIB
<ul style="list-style-type: none">· combinazione di radioterapia interna ed esterna;· isterectomia radicale e dissezione linfonodale (v. sopra);· isterectomia radicale e dissezione linfonodale (v. sopra) seguite da radioterapia più chemioterapia;· radioterapia più chemioterapia.	<ul style="list-style-type: none">· combinazione di radioterapia interna ed esterna più chemioterapia.

Stadio III

L'opzione terapeutica per i tumori della cervice di stadio III consisterà in un trattamento misto di radioterapia interna ed esterna più chemioterapia.

Stadio IV

Le opzioni terapeutiche saranno le seguenti, rispettivamente, per i tumori di stadio IVA e IVB:

stadio IVA	stadio IVB
<ul style="list-style-type: none">· combinazione di radioterapia interna e esterna più chemioterapia.	<ul style="list-style-type: none">· radioterapia palliativa per alleviare i sintomi della malattia e migliorare la qualità della vita;· chemioterapia.

Cancro della cervice recidivante

Le opzioni terapeutiche saranno le seguenti:

- eviscerazione pelvica seguita da radioterapia più chemioterapia;
- chemioterapia palliativa per alleviare i sintomi della malattia e migliorare la qualità della vita.

Ruolo della RM

In tale scenario, ormai, già da qualche tempo la RM si presenta già da qualche tempo come modalità diagnostica *one-shot* in grado, grazie anche all'introduzione dell'imaging funzionale, di fornire con estrema accuratezza una valutazione pre-terapeutica dell'estensione della neoplasia (dimensione del tumore, invasione dei parametri, diffusione linfonodale), quindi, come un importante strumento per la stadiazione TN del tumore uterino (23, 24, 25).

Ruolo della (18)F- FDG-PET-TC

La (18) F-FDG-PET-CT, invece, è considerata una metodica di stadiazione con la più alta specificità e sensibilità, soprattutto in relazione alla sua capacità di fornire informazioni su tutto il corpo (26, 27, 28, 29, 30, 31).

Diffusion-weighted imaging (DWI)

La DWI-MR, finora utilizzata con ottimi risultati negli studi sulle malattie cerebrali (32,33,34), deve ancora essere pienamente applicata al body-imaging, in quanto l'immagine viene distorta dalla sua sensibilità agli artefatti da chemical-shift. Avanzate tecniche di imaging parallelo hanno ridotto la distorsione dell'immagine e aumentato il rapporto segnale/rumore (SNR) rendendo la DWI body fattibile (35). La DWI può mostrare segnale anormale emesso da foci patologici basandosi sulle differenze della diffusione molecolare dell'acqua nei diversi tessuti; inoltre può fornire il valore del coefficiente di diffusione (ADC) dei tessuti, che si sa essere influenzato dal citoplasma nucleare e dalla densità cellulare (36,37,38,39,40). Nel caso dei tumori maligni cerebrali il valore dell'ADC è stato correlato al grado di

malignità dei tumori, in cui l'alto grado mostrava valore basso di ADC (37), e quindi forniva informazioni sulla cellularità e l'aggressività del tumore.

La DWI si ottiene misurando la perdita del segnale dopo una serie di impulsi di due gradienti che generano movimento (MPG), aggiunti ad entrambi i lati di un impulso rifocalizzante di radiofrequenza a 180° per incrementare le differenze di diffusione molecolare tra i tessuti. La DWI con l'immagine eco-planare può produrre un eccellente rapporto contrasto/rumore (CNR), perchè il segnale della maggior parte degli organi è molto basso mentre quello delle lesioni è alto. L'intensità degli impulsi MPG è rappresentato dal valore b , un importante parametro che influisce sull'intensità del segnale in diffusione. La DWI con un valore di b intermedio (e.s. $500 \text{ mm}^2/\text{s}$), mostra un'elevata intensità non solo nei tumori, ma anche nelle asciti. Dal momento che l'intensità del segnale in DWI può essere influenzato dall'intensità del segnale nelle immagini T2-pesate, l'alta intensità dei tessuti in T2 può manifestarsi come un aumento dell'intensità del segnale in DWI (effetto shine-through T2). (41,42). Dunque, la DWI con un più alto valore di b (es. $800\text{-}1000 \text{ mm}^2/\text{s}$) può essere necessaria per lo studio della pelvi femminile. Nelle regioni del corpo, l'ottimizzazione di altri parametri delle sequenze è cruciale, dal momento che l'EPI è altamente suscettibile alle distorsioni nel campo spaziale a causa dell'aria nelle anse intestinali. Per minimizzare la suscettibilità degli artefatti un più piccolo tempo di eco (TE) ed un minore numero di lunghezza di echo train (ETLs) sono preferibili; questo può essere ottenuto dall'utilizzo di tecniche di imaging parallelo. Diversamente dall'acquisizione sequenziale, l'imaging parallelo è basato sull'utilizzazione di bobine con multipli piccoli detettori che operano simultaneamente per acquisire i dati di MR. Ciascuno di questi detettori contiene un'informazione spaziale che può essere usata come un sostituto delle tappe di codificazioni di fase che richiedono consumo di tempo, permettendo così di ridurre il tempo d'acquisizione e gli ETL. In particolare la DWI con l'imaging parallelo riduce il numero dei passaggi della codificazioni di fase, dunque può permettere di accorciare il TE effettivo e può permettere di eliminare le componenti suscettibili relative agli ETL. Sebbene un più ampio ricevitore a banda larga riduca il SNR, il suo

uso è raccomandato perchè accorcia la durata d'acquisizione del segnale MR e riduce la suscettibilità agli artefatti.

Recentemente alcuni studi hanno confrontato la DWI-MR con la FDG-PET/TC per la rilevazione di lesioni maligne (43,44). Ad oggi non ci sono ancora molte informazioni sul confronto tra DWI-MR e FDG-PET/TC per quanto riguarda le neoplasie uterine. E' ormai noto che la MR fornisce dettagliate informazioni anatomiche ed è stata utilizzata con successo nello studio di tumori maligni uterini (45,46). Anche la FDG-PET/TC risulta essere una metodica molto utile per la valutazione del follow-up di pazienti con tumori della cervice uterina (47). Altri studi dimostrano, inoltre, che il valore della SUV, misurato con l'FDG-PET/TC, nella valutazione del tumore primitivo del collo uterino o dei linfonodi para-aortici è un fattore prognostico predittivo nella risposta terapeutica clinica del tumore (48,49). L'ADC ricavata dalla DWI fornisce informazioni sul movimento delle molecole d'acqua nei tessuti, mentre la SUV ricavata dalla FDG-PET/TC riflette il metabolismo del glucosio. Alcuni lavori hanno studiato la correlazione tra ADC e SUV nel cancro della cervice uterina (50) dimostrando che il loro rapporto è inversamente proporzionale ($r_{ADCmin} \text{ inv. prop. } r_{SUVmax}$). Nel nostro lavoro abbiamo ampliato il campo di studio, oltre a quello della cervice uterina anche a quello del carcinoma endometriale.

Lo scopo di questo studio, dunque, non è solo valutare la correlazione tra SUV ed DWI nei tumori dell'endometrio e della cervice dimostrando che SUV e ADC sono correlati al grado di malignità del tumore, ma anche quello di utilizzare un'analisi qualitativa delle immagini PET e DWI-MRI per valutare l'accuratezza diagnostica nell'identificazione di lesioni maligne con le due metodiche poste a confronto.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Da Novembre 2008 a Settembre 2010 abbiamo arruolato 48 pazienti; 8 pazienti non si sono sottoposte agli esami di diagnostica per i seguenti motivi:

-n°5 pazienti per claustrofobia

-n°3 pazienti per obesità

Tra le 40 pazienti inserite nel protocollo di studio (range d'età 27-81 anni; età media 54 anni) 21 erano affette da carcinoma dell'endometrio (carcinoma endometrioidale) e 19 da carcinoma della cervice uterina (16 carcinoma squamoso e 3 carcinoma in situ), a differenti stadi e gradi di differenziazione. Nella maggior parte dei casi (n°37), il sintomo d'esordio era la metrorragia post-menopausale, solo in 3 pazienti il tumore è stato identificato in una visita ginecologica di routine. Tutte le pazienti, dopo essere state accuratamente informate sulle modalità degli esami radiologici, sui rischi e sui tipi di indagini alle quali sarebbero state sottoposte, hanno eseguito un esame RM 3-T e, per motivi radioprotezionistici, ad un esame FDG-PET/TC con mezzo di contrasto iodato endovenoso 24h o 48h dopo.

Criteri di inclusione:

- 1) Pazienti con esame isteroscopico con diagnosi istologica positiva per carcinoma endometriale o della cervice
- 2) Pazienti con lesioni altamente sospette per tumore (endometrio e cervice) all'esame ecografico trans-vaginale

Nessuna delle pazienti reclutate doveva essere stata sottoposta a terapia (chirurgia, chemio-radioterapia).

Tecnica RM

Le immagini sono state acquisite con una RM 3-T (Magnetom Trio Siemens, Erlangen, Germany), utilizzando una bobina phased-array a sei canali per coprire l'intera pelvi ed una bobina spine. Le sequenze DWI sono state ottenute su piani assiali e sagittali utilizzando una tecnica single-shot echo-planar FAT-SAT con selettiva chemical-shift. I valori di b sono stati scelti ed impostati a 0, 500 e 1000 mm²/s. I gradienti di diffusione sono stati applicati in tutte e tre le direzioni ortogonali, coincidenti con le 3 direzioni dei gradienti: slice-selective, phase-encoding e read-out. Il valore dell'ADC è stato calcolato come la media del coefficiente di diffusione misurato in ciascuna direzione nell'equazione $ADC = (D_{xx} + D_{yy} + D_{zz})/3$, in cui D_{xx}, D_{yy} e D_{zz} indicano il coefficiente apparente di diffusione misurato nelle direzioni readout, phase encoding e slice selection rispettivamente.

I parametri scelti per l'esecuzione delle sequenze sono stati i seguenti:

- DWI: TR 3,000, TE 66 con 5 averages; fattore di accelerazione per parallel imaging of 2; matrice 128x128; FOV 35 cm; slice 5mm; tempo d'acquisizione per i piani assiali 1,54 min. per i sagittali 1,51 min.
- TSE T2 sul piano sagittale : TR 4,500; TE 102; FOV 30 cm; slice 4mm; matrice 256x256; averages 3; tempo d'acquisizione 2,26 min
- TSE T2 sul piano assiale: TR 5,000; TE 94; FOV 40 cm; slice 4mm; matrice 256x256; averages 2; tempo d'acquisizione 1,52 min.
- TSE T1 sul piano assiale: TR 828; TE 10; FOV 40 cm; slice 4mm; matrice 256x256; averages 2; tempo d'acquisizione 2,21 min.
- TSE T2 FAT SAT sul piano assiale: TR 5,000; TE 94; FOV 40 cm; slice 4mm; matrice 256x256; averages 2; tempo d'acquisizione 2,47 min.
- TSE T2 sul piano coronale: TR 6,000; TE 106; FOV 30 cm; slice 4mm; matrice 256x256; averages 2; tempo d'acquisizione 2,14 min.
- T1 VIBE FAT SAT sul piano sagittale pre e post-contrastografiche (gadolinio) a 30, 60, e 120 sec. e 1 sequenza sul piano assiale a 180 sec. : TR 3,30; TE 1,17; FOV 40 cm; slice 2mm; matrice 256x256; averages 1; tempo d'acquisizione 20 secondi per ogni sequenza.

La durata media di ogni esame è stata di circa 30 minuti.

Tutti i piani di studio sono stati orientati secondo l'asse maggiore dell'utero, per ottenere una migliore differenziazione tra endometrio e miometrio.

Analisi quantitativa dell'immagine

Le immagini sono, poi, state analizzate con un programma di visualizzazione e di ricostruzione delle immagini (MacOS Osirix 2.4 Los Angeles California).

Posizionando una ROI ovalare, quanto più grande possibile, nel sito del tumore, è stato, poi, ricavato il valore dell'ADCmin.

Come analisi statistica è stato eseguito il test di correlazione di Pearson tra i valori di ADCmin. e di SUVmax. Inoltre, è stata valutata, mediante il t-test, la differenza tra le medie dei valori di ADCmin. e di SUVmax in condizioni patologiche rispetto agli stessi parametri in condizioni normali. I valori medi di riferimento utilizzati per i soggetti sani, sono quelli già presenti in letteratura (Tab. 2).

Analisi qualitativa dell'immagine

Nella valutazione qualitativa delle immagini sono stati studiati i tumori analizzando tutte le sequenze eseguite, con particolare attenzione alle sequenze dopo iniezione di gadolinio ove si notava, come risaputo, una migliore definizione dell'estensione della neoplasia e dell'infiltrazione peri-lesionale, ed alle sequenze di diffusione in cui con un valore di b 1000 mm²/s si otteneva una chiara immagine nettamente iperintensa rispetto alle strutture contigue proprio nella sede ove era stato individuato il tumore. Alle corrispettive immagini ricostruite con le mappe di ADC tali aree visualizzate come iperintense in diffusione apparivano, al contrario, come aree di ipointensità marcata. Le immagini di diffusione con la ricostruzione delle mappe di ADC sono state valutate e confrontate con le immagini morfologiche, in particolare con le sequenze T2- pesate e quelle T1 dopo mezzo di contrasto ove si è ben identificato il tumore corrispondente perfettamente alle aree di iperintensità in DWI e di ipointensità in ADC.

Tecnica PET/TC

Tutte le pazienti che sono state sottoposte all'esame F-18-FDG-PET-TC presentavano valori normali di glicemia e si sono presentate all'osservazione con un digiuno di 6/8 ore prima dell'esecuzione dell'iniezione di F-18-FDG intravenoso (330-410 MBq). Le pazienti sono state tenute in un posto tranquillo e confortevole per 60 min dopo l'iniezione, nel cui tempo veniva somministrato un mdc per os (Polietilenglicole) per la distensione delle anse intestinali e per una migliore valutazione della regione pelvica attraverso l'esame TC.

L'acquisizione PET-TC includeva una scansione TC spirale 4-slice con 120-130 ml di mezzo di contrasto iodato idrosolubile (Ultravist 370), iniettato per via endovenosa, ad una velocità di 2 ml/s a circa 80 secondi dall'inizio dell'iniezione. La scansione TC è stata eseguita dalla testa alla pelvi con parametri d'acquisizione 140 Kv, 80 mAs, 0,8 s per rotazione, 6:1 pitch e slice thickness di 4,25 mm ed effettuata durante normale attività respiratoria. Senza cambiare la posizione delle pazienti, una scansione PET whole-body è stata eseguita sulla stessa area coperta dalla TC, con sei posizioni di lettini. I dati così acquisiti venivano ricostruiti usando un algoritmo standard di ricostruzione. La transmission scanning è stata eseguita per la correzione di attenuazione. I dati risultanti sono stati analizzati su un programma di fusione dell'immagine (workstation XELERIS) sui piani coronale, sagittale ed assiale.

Analisi quantitativa dell'immagine

Le scansioni sono state considerate positive se vi era anormale uptake di ^{18}F -FDG. Un'analisi semiquantitativa delle immagini è stata effettuata misurando la SUVmax (standardized uptake value) di tutti i foci patologici. La SUVmax era in origine definita come la concentrazione tissutale del radiocomposto in ml calcolata in base all'attività del tracciante corretta per il decadimento rispetto alla dose iniettata in proporzione al peso del paziente in grammi. La SUV è stata calcolata con un software della PET ed il valore massimo è stato misurato in tutte le pazienti posizionando una ROI nel sito di maggiore captazione del radiocomposto.

Analisi qualitativa dell'immagine

I tumori sono stati identificati attraverso le immagini TC, e ben visualizzati come formazioni espansive ipodense che occupavano estesamente la cavità endometriale o come lesioni di tipo polipoide che interessavano solo una parte della rima endometriale o come ispessimenti concentrici del canale cervicale, più o meno disomogenee in base alle dimensioni ed al grado di impregnazione contrastografica di mezzo di contrasto iodato. Alle corrispondenti immagini PET le neoplasie sono state identificate come foci ad elevato metabolismo, con aree di iperaccumulo di FDG nel sito del tumore.

RISULTATI

Il carcinoma dell'endometrio o della cervice è stato identificato morfologicamente in tutte le pazienti non affette da carcinoma in situ (CIN) della cervice, nelle quali, infatti, non è possibile rilevarlo tramite l'imaging RM o TC (pazienti n° 3). In tutte le altre pazienti è stato possibile valutare l'estensione dei carcinomi, il coinvolgimento del miometrio, dei parametri e degli organi vicini ed eventuali metastasi linfonodali, in particolare, ben evidenti, nelle sequenze T2, T1 VIBE dopo mdc e nelle sequenze DWI con valore di b 0, 500 e 1000 mm²/sec. (Fig. 1). Il valore di b a 0 e 500 mm²/sec è stato utilizzato solo per il calcolo dell'ADC. (Fig 2). Il tumore dell'endometrio nelle sequenze T2 è

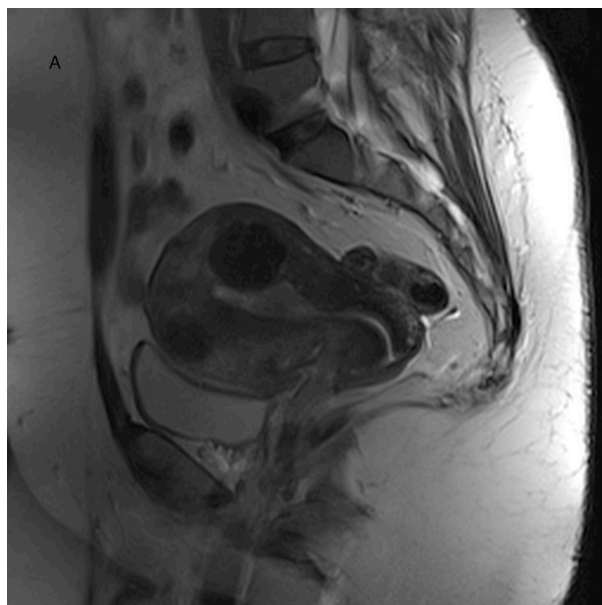
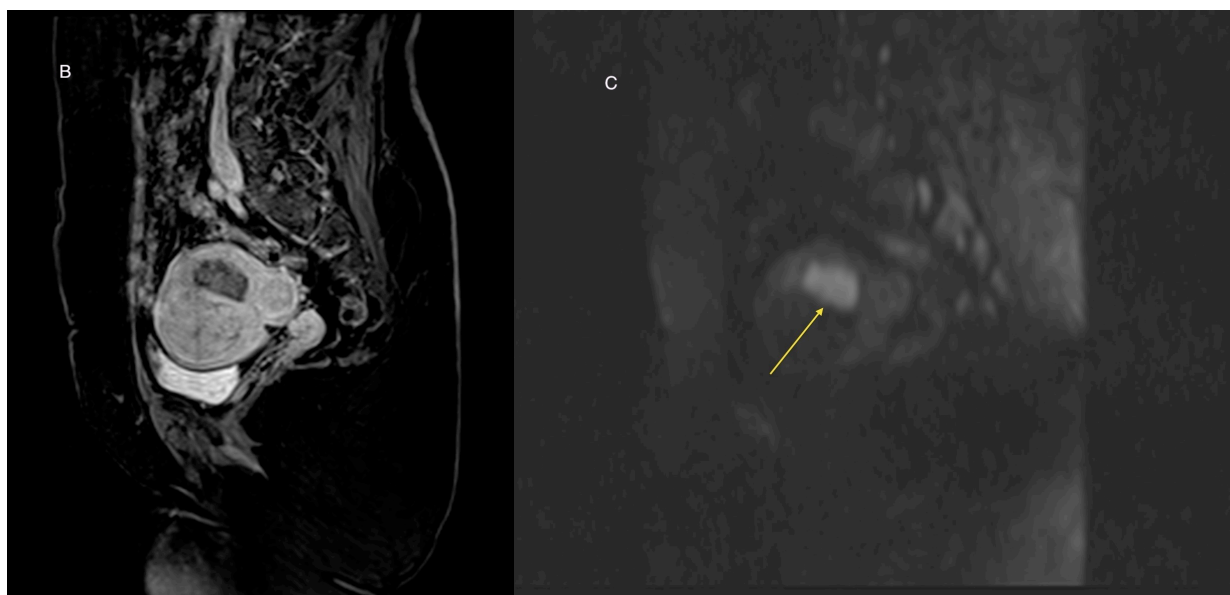


Fig 1: paziente di 56 anni affetta da carcinoma dell'endometrio. A immagine T2-pesata: formazione di aspetto polipoide ipointensa rispetto al miometrio. B T1-Vibe post-contrasto: lesione che mostra c.e. C: DWI con b=1000 mm²/s si nota area di netta iperintensità



stato evidenziato come una massa coinvolgente l'intera cavità uterina (pz n°11)

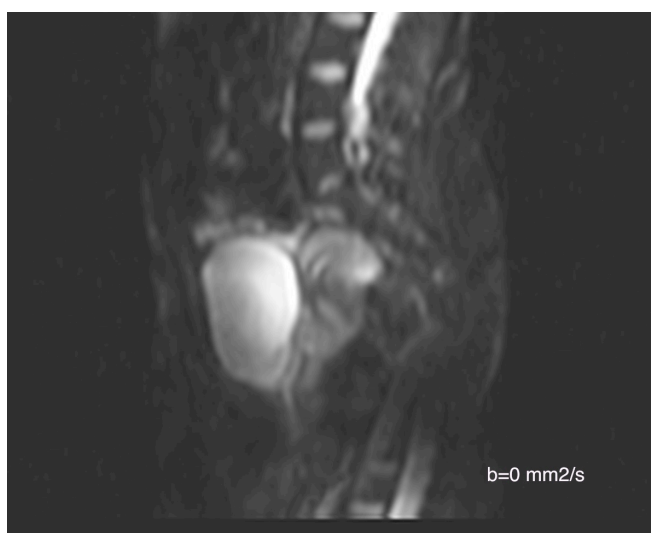
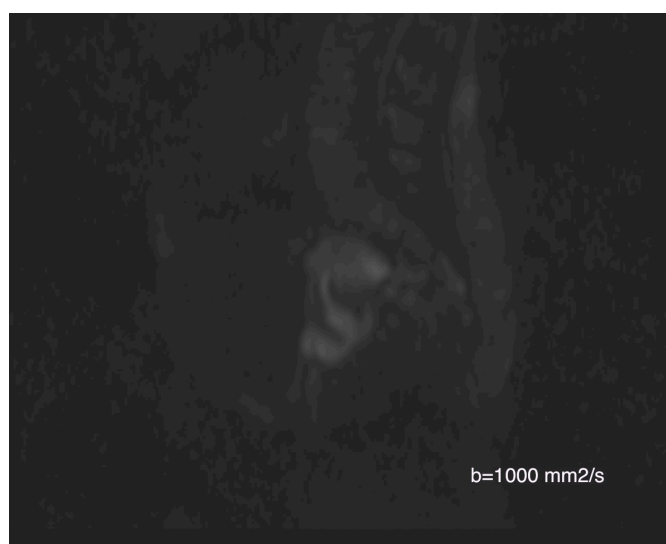
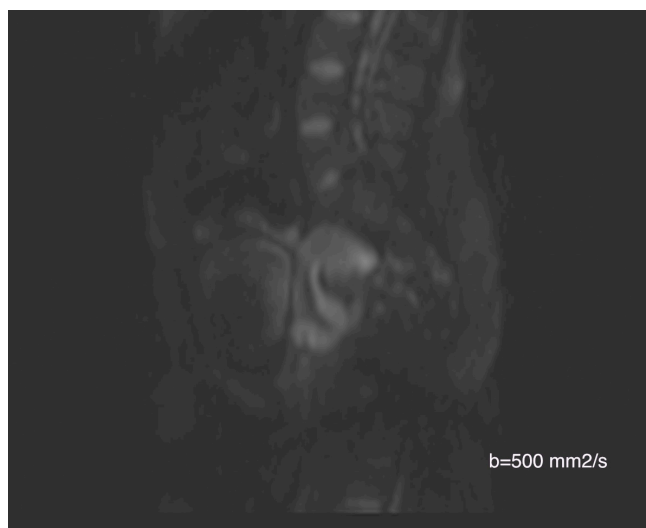


Fig.2: paziente di 27 anni con carcinoma della cervice. Sequenze DWI con $b=0$, 500 e 1000 mm^2/s (A,B,C)



o come una focale formazione di aspetto polipoide, ipointensa rispetto al restante endometrio (pz n° 10). (Fig.1A-B). Nelle sequenze dopo mdc si è rilevata una intensa impregnazione del tumore raggiungendo intensità di segnale simile a quello miometriale. L'infiltrazione miometriale è stata classificata in tre categorie, in accordo con la classificazione FIGO: IA, non invasione del miometrio; IB, invasione del miometrio $< 50\%$; IC, invasione del miometrio $> 50\%$. Nelle immagini TC le lesioni sono state evidenziate come masse o come formazioni polipoidi che aggettavano in cavità uterina, isodense allo strato muscolare, con disomogenea impregnazione di mezzo di contrasto iodato, più o meno intensa, in base soprattutto alle dimensioni della neoplasia. Il tumore della cervice uterina, invece, è stato visto come una voluminosa massa ipo-isointensa al miometrio nelle sequenze T1 e T2-pesate ed

isodensa nelle immagini TC, con intensa vascolarizzazione dopo mezzo di contrasto endovenoso (pz n° 9); in altre pazienti, è stato visualizzato come un

ispessimento concentrico della cervice (pz n° 7), in alcuni casi con bulging della parete della cervice, verso destra o sinistra, in base all'estensione del tumore (Fig.3); in un'unica paziente si è presentato solo come un disomogeneo ispessimento tissutale in sede cervicale, tuttavia, rilevato nelle sequenze DWI.



Fig. 3: paziente di 61 anni con carcinoma della cervice. Immagine T2-pesata: ispessimento concentrico della cervice con bulging della parete laterale destra ed infiltrazione del parametrio omolaterale.

Infatti, nelle immagini DWI i tumori sono stati visti come un'area di aumentata intensità corrispondente al tumore alle corrispondenti sequenze morfologiche T2, con ipointensità del miometrio in tutti i casi. Nella ricostruzione delle mappe di ADC, al contrario, le

neoplasie sono state identificate come aree nettamente ipointense corrispondenti alle aree di iperintensità in DWI (Fig.4). Sono stati, poi, calcolati i valori

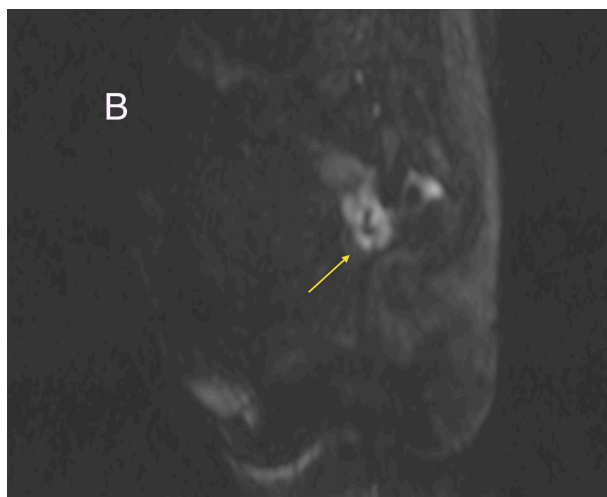
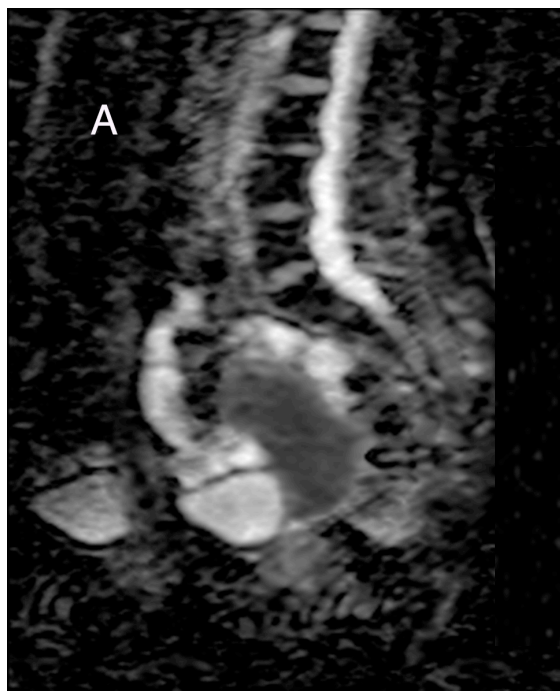


Fig.4: (A) immagine di ADC in paziente di 65 anni con carcinoma endometrioidale. (B). Stessa paziente in immagine di sequenze DWI con $b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$

dell'ADC disegnando una regione d'interesse (ROI), più grande possibile, sul tessuto bersaglio. Il range di valori dell'ADC min. è stato da $0,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Fig.5 A-B). Nelle pazienti affette da carcinoma in situ (CIN)



della cervice le mappe di ADC hanno mostrato un range di valori che

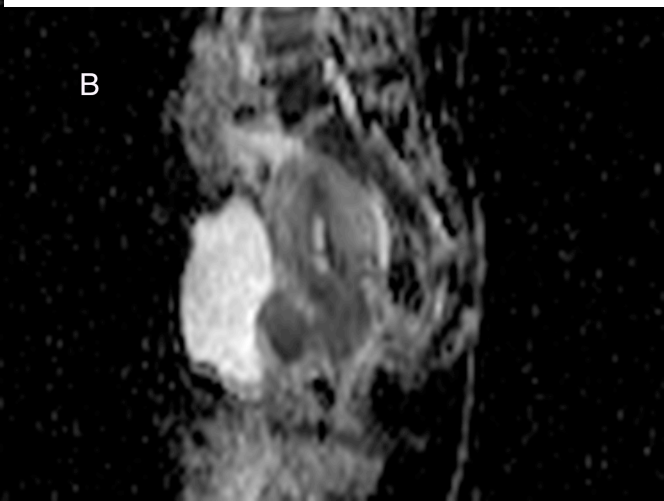


Fig. 5: mappe di ADC in pazienti con carcinoma dell'endometrio (A) e della cervice (B).

Range di valori ADC = $0,1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

possiamo definire nella norma: $1,79 \pm$

$0,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, senza evidenza di

aree di iperintensità nelle immagini di

diffusione. (51) (Tab.2). Nello studio FDG-PET/TC è stato somministrato alle pazienti circa 120 ml di mdc iodato idrosolubile, per una più precisa stadiazione:

1) valutazione dell'estensione loco regionale del tumore, 2) coinvolgimento linfonodale e 3) metastasi a distanza. E', infatti, ormai noto, la bassa risoluzione di contrasto dell'esame TC nello studio dell'utero in particolare senza mdc ev; noi abbiamo migliorato con l'introduzione del mdc endovenoso la risoluzione morfologica delle lesioni (Fig.6).



Fig.6: paziente di 27 anni affetta da carcinoma della cervice. TC con mdc ev: notare l'intenso c.e. della formazione che infila i parametri.

Per tutte le pazienti è stata misurato il valore standard dell'uptake del glucosio (SUVmax), anche in questo caso posizionando una ROI sull'area di maggiore

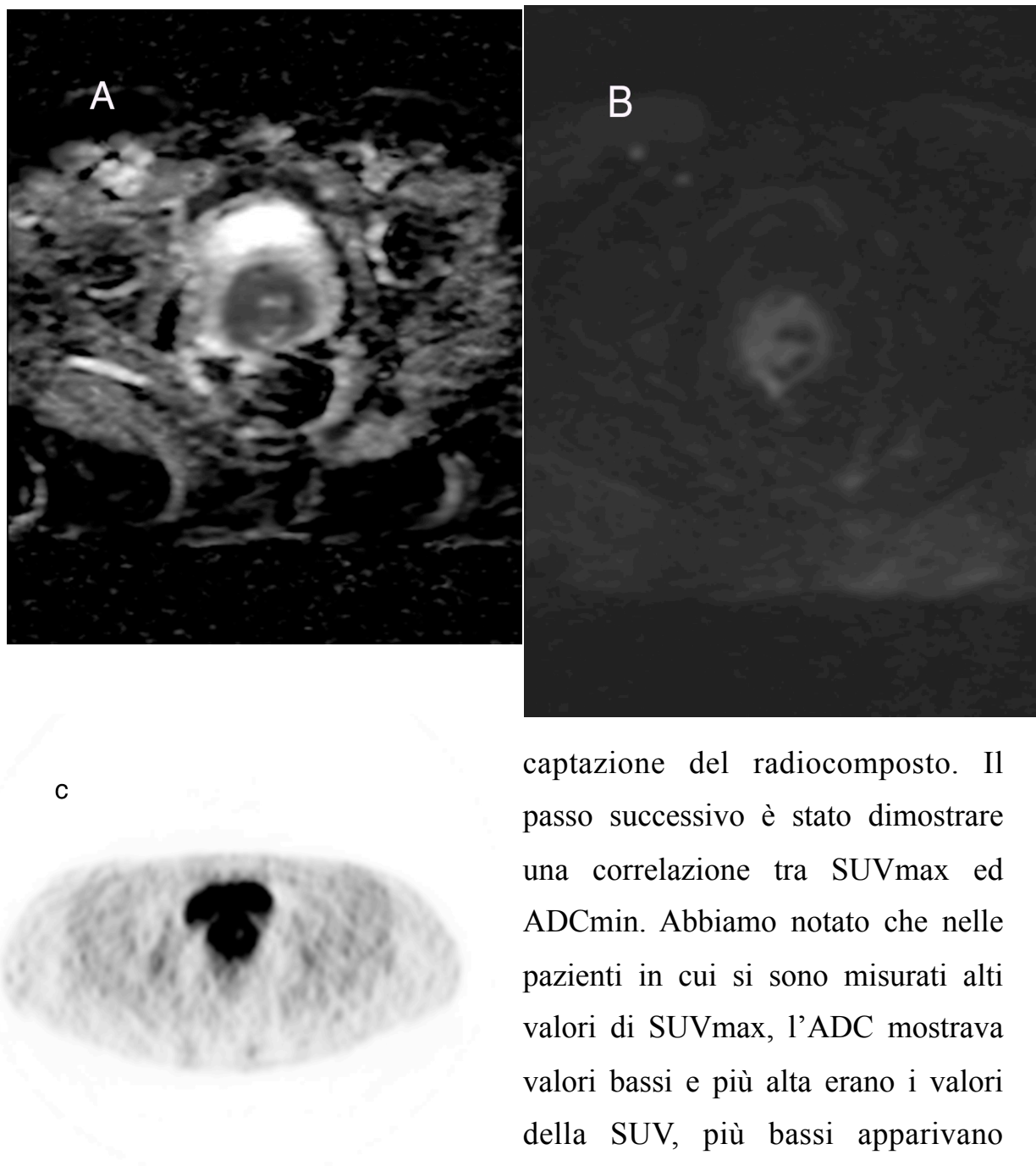


Fig.7: paziente di 36 anni con carcinoma cervicale infiltrante i parametri. (A) mappe di ADC, notare l'ipointensità netta corrispondente all'area di iperintensità in DWI (B) e l'intensa captazione in PET

captazione del radiocomposto. Il passo successivo è stato dimostrare una correlazione tra SUVmax ed ADCmin. Abbiamo notato che nelle pazienti in cui si sono misurati alti valori di SUVmax, l'ADC mostrava valori bassi e più alta erano i valori della SUV, più bassi apparivano quelli di ADC. Infatti, nell'analisi statistica eseguita (test di Pearson), è stata dimostrata un'elevata correlazione inversa ($r = -0,83$) tra i valori di ADCmin. e quelli di

SUVmax. Per esempio, in una paziente con carcinoma squamoso della cervice poco differenziato che infiltrava parametri, e canale vaginale il valore della

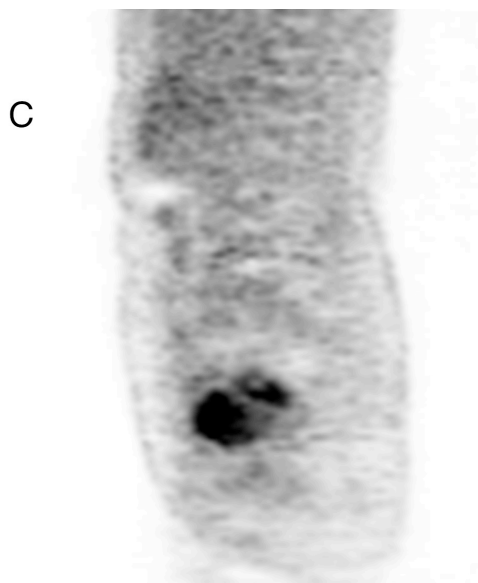
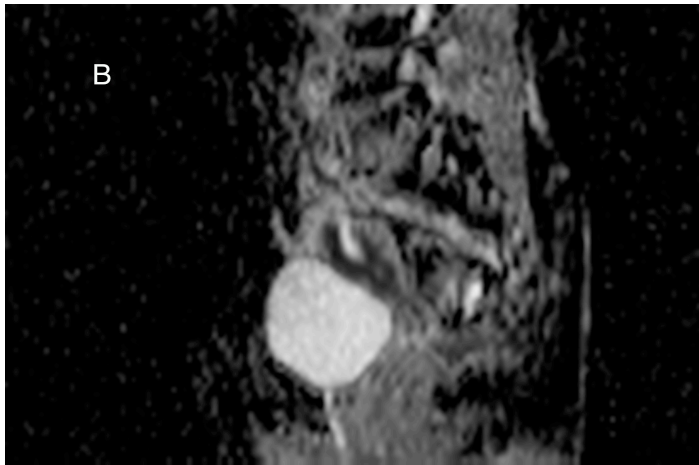
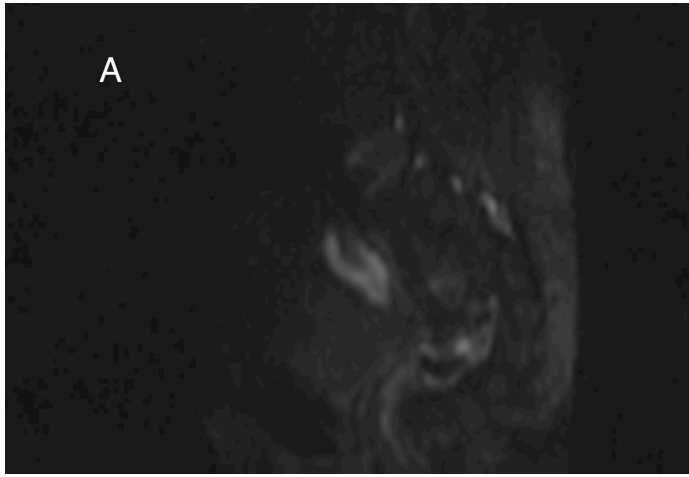


Fig.8: Paziente di 57 anni con carcinoma dell'endometrio. Immagine di DWI (A), mappe di ADC (B) ed immagini PET (C). Interessante notare l'identica morfologia del tumore nelle tre immagini.

SUVmax è stato calcolato di 24 ed il valore dell'ADC si mostrava estremamente basso $0,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (Fig.7) e, lo stesso, in un'altra paziente con carcinoma endometriode la SUV max di 20 e l'ADC di $0,7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. (Fig. 8 A-B-C). Un altro aspetto interessante di questo lavoro, è stato il confronto tra i casi patologici, appunto pazienti affette da carcinoma dell'endometrio e della cervice e casi normali, prendendo, come valori di riferimento quelli già citati in letteratura. Con il t-test, sulla differenza tra le medie (valori di ADCmin. e di SUVmax) di soggetti patologici e soggetti sani, abbiamo dimostrato che esiste una differenza altamente significativa ($p < 0,0001$). Bisogna, inoltre, porre l'attenzione su un altro importante aspetto, ossia, visto, come già noto, che un elevato metabolismo di glucosio con alti valori di SUVmax indica un elevato grading tumorale, ed avendo dimostrato una correlazione inversa tra i parametri SUVmax e ADCmin., si deduce che a bassi valori di ADC

corrisponderebbe un più alto grado di aggressività del tumore stesso. Infatti, con la conferma dei referti istologici, si è notata questa relazione anche tra l'ADC ed il grading tumorale.

Tab. 2 studio di DW con i valori di ADC in malattie uterine

Authors of Study	Year of Publication	Journal	Tumor & Tissue (no of subject)	b- values	ADC (10^{-3} mm ² /s)
Naganawa S. et al.	2004	Eur Radiol	Cervical cancer (12) Normal cervix (10)	0,300,600	1.09 ±0.20 1.79±0.24
Mc Veigh PZ et al.	2008	Eur Radiol	Cervical cancer (47) Normal cervix (26)	0,600	1.09 ± 0.20 2.09 ± 0.46
Tamai K. et al.	2007	J Magn Reson	Endometrial cancer (18) Imaging normal endometrium (12)	0,500,1000	0.88 ±0.16 1.53 ± 0.10
Fujii S. et al.	2007	Eur Radiol	Endometrial cancer (11) Endometrial polyp (4)	0,1000	0.98 ± 0.21 1.58 ± 0.45
Shen SH et al.	2008	AJR	Endometrial cancer (11) Endometrial polyp or hyperplasia (7)	0,1000	1.86 ± 0.31 1.27 ± 0.22
Tamai K. et al.	2007	Eur Radiol	Uterine sarcoma (7) Leiomyoma (51) Normal myometrium	0,500,1000	1.17 ± 0.15 0.88 ± 0.27 1.62 ± 0.11

DISCUSSIONE

La DWI-MR non è ancora una metodica molto diffusa rispetto alla FDG-PET/TC: possono, però, condividere un certo numero di applicazioni come la caratterizzazione e l'identificazione di un tumore ed il monitoraggio di un trattamento terapeutico (52,53,54). Uno studio preliminare mostra che la DWI è più sensibile rispetto alla FDG-PET/TC (92.6% vs 81.5%) per visualizzare lesioni maligne in 16 pazienti con tumore del polmone, colon, mammella e paratiroidi (43). Un altro studio condotto su 19 pazienti ha mostrato una sensibilità simile alla FDG-PET/TC per rilevare il melanoma, tumore della prostata e LNH (44). Inoltre, in un altro lavoro di Naganawa et al. è stato dimostrato che il valore dell'ADC ad 1.5T di 12 pazienti con carcinoma della cervice è significativamente più basso rispetto alla cervice normale (55). Anche nel nostro studio, infatti, abbiamo confermato, con un'altissima significatività ($p < 0,0001$), che le medie dei valori di ADCmin. in pazienti con cancro dell'endometrio o della cervice è nettamente più basso, rispetto ai valori di soggetti sani. Ancora un altro studio in letteratura dimostra che nelle lesioni maligne endometriali l'ADC è più basso che nelle benigne (56). Questi risultati non sono sorprendenti, in quanto è noto che i valori di ADC riflettono le caratteristiche istopatologiche dei tumori maligni. In particolare, nel caso dei carcinomi squamosi della cervice, così come nella maggior parte delle nostre pazienti, l'esame istologico ha rilevato la presenza di desmosomi e di fasci intracitosplasmatici di filamenti di cheratina, oltre ad ipercellularità e deformazione dei nuclei. Questi reperti, in generale, possono spiegare la limitata diffusione dei protoni dell'acqua nell'ambiente extra-cellulare ed intra-cellulare, con conseguente diminuzione dei valori di ADC. (57). Dunque, le misure di ADC hanno una potenziale capacità di discriminare i tessuti normali da quelli cancerosi nei tumori dell'utero. Un'altra possibile applicazione di questa metodica potrebbe includere quei casi in cui la biopsia transvaginale risulta

difficile e quindi le pazienti potrebbero giovare di una procedura di diagnostica non invasiva.

La FDG-PET/TC e la DWI MR sono entrambe metodiche utilizzate per valutare la risposta terapeutica ad un trattamento (58) e quindi potranno avere risultati simili anche nella valutazione post-chemio o post-radioterapia in pazienti con cancro della cervice ed endometriale. L'ADC è un parametro di imaging misurato nella DWI e la SUV misurato dalla PET ed entrambi sono utilizzati nell'applicazione clinica.

Per comparare l'utilità clinica dell'ADC e della SUV è necessario chiarire se esiste una correlazione tra questi due parametri.

Mentre la maggior parte degli studi si basano su una RM 1,5T, noi in questo lavoro abbiamo utilizzato un'apparecchiatura 3T, dimostrando che tra ADCmin. e SUVmax esiste un'alta correlazione inversa ($r=0,83$). Infatti, sia nel carcinoma dell'endometrio che della cervice ad un'elevato valore della SUV corrisponde un basso valore di ADC.

L' FDG-PET traccia il metabolismo del glucosio ma non specifica il processo di crescita del tumore, la DWI fornisce informazioni sul movimento random (browniano) delle molecole d'acqua rappresentandone la cellularità. In questo modo la cellularità ed il metabolismo del glucosio erano considerati due differenti aspetti biologici del tumore prima che i dati dimostrassero una correlazione tra l'uptake dell'FDG ed il grado di cellularità (59,60,61). Entrambi infatti sono stati utilizzati per predire il grado di malignità e la prognosi del tumore (62,63,64). Possiamo, dunque affermare che, più bassi sono i valori di ADC, più è alta la cellularità di un tumore e dunque più è alto il grado dello stesso. In questo nostro studio, infatti, si è visto che a valori bassi di ADC corrispondeva un alto grading tumorale. In pazienti con ADC di 0,4-0,5-0,6-0,7 e $0,8 \times 10^{-3}$ mm²/s abbiamo sempre avuto una diagnosi istologica di tumore con grado G3.

Il nostro lavoro, così, ha evidenziato la proporzionalità inversa che esiste tra SUVmax ed ADCmin e che quest'ultima è correlata al grado di aggressività del carcinoma della cervice e dell'endometrio, come già era stato dimostrato per i

tumori cerebrali (6, 27, 28, 29). Questo lavoro, dunque, potrebbe aggiungere un'importante informazione su come la FDG-PET/TC e la DWI/MRI potrebbero avere un ruolo complementare nell'imaging dei tumori. Dal momento che il valore dell'ADC dipende dalla presenza di barriere per diffondere l'acqua nel microambiente, la DWI può essere d'aiuto nel determinare il tipo e il grado nei diversi tumori (65,66,67,68,69,70). Inoltre, visto che il valore SUV è stato precedentemente utilizzato per la caratterizzazione dei tumori (71,72), lo studio di correlazione tra ADC e SUV secondo il tipo ed il grado di tumore sembra essere degno di indagine. Infatti nel nostro studio di 40 pazienti abbiamo notato come, sia nel carcinoma dell'endometrio che della cervice, che all'aumentare della SUV e del grado dei tumori, si avesse una riduzione significativa dei valori di ADC.

CONCLUSIONI

Possiamo affermare, dunque, che l'imaging integrato come la RM con sequenze DWI, la TC e la PET-TC, può fornire importanti informazioni in pazienti affette da tumore della cervice o dell'endometrio. Infatti, la correlazione tra ADC e SUV è clinicamente rilevante in quanto fornisce ulteriore evidenza che la DWI può essere un indice predittivo di aggressività del tumore e quindi, del grado.

Altri vantaggi, nell'utilizzo di una sequenza di diffusione, includono il fatto che quest'ultima può essere facilmente inserita in un protocollo di studio standard, allungando di pochissimo, la durata dell'esame, e che può giocare un ruolo importante nella diagnosi e nel follow-up di pazienti con carcinomi uterini.

Alla luce dei nuovi sviluppi di un'apparecchiatura simultanea PET-RM, una combinazione di queste due modalità di imaging potrebbe essere promettente per ulteriori scoperte nel campo dell'imaging molecolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Hricak H, Stern JL, Fischer MR et al (1987) Endometrial carcinoma staging by MR imaging. *Radiology* 162:297-305
2. Ascher SM, Reinhold C, (2002) Imaging of cancer endometrium. *Radiol Clin North Am* 40:563-576
3. Barakat RR, Grigsby PW, Zaino SP (2000) Corpus epithelial tumors. Principles and practice of gynecologic oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
4. Frei KA, Kinkel K, (2001) Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 13:850-855
5. Creasman WT (2003) Malignant tumors of the uterine corpus. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1445-1486
6. Rose PG (1996) Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 335:640-649
7. Reinhold C, Gallix BP, Ascher SM (1997) Uterus, cervix. MRI of the abdomen and pelvis. New York: Wiley-Liss 585-660
8. Goodman A (1994) Premalignant and malignant disorders of the uterine corpus. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment, 8th ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange 937-953
9. Shepherd JH (1989) Revised FIGO staging for gynecological cancer. *Br J Obstet Gynecol* 96:889-892
10. Hardesty LA, Sumkin JH, Nath ME, et al (2000) Use of preoperative MR imaging in the management of endometrial carcinoma: cost analysis. *Radiology* 215:45-49
11. Hricak H, Rubinstein LV, Gherman CM, et al (1991) MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: results of an NCI cooperative study. *Radiology* 179:829-832
12. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al (1984) Surgical staging in endometrial carcinoma: clinical-pathological findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 63:825-832
13. Faught W, Krepart GV, Lotocki R, et al (1994) Should selective paraortic lymphadenectomy be part of surgical staging for endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 55:51-55
14. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al (1998) Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 280:1510-1517

- 15.Sahakian V, Syrop C, Turner D (1991) Endometrial carcinoma: tranvaginal ultrasonography prediction of deep myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 43:217-219
- 16.Hasumi K, Mutsuzawa M, Chen HG et al (1982) Computed tomography in the evaluation and treatment of endometrial carcinoma. *Cancer* 50:904-908
- 17.Hirano Y, Kubo K, Hirai Y, et al (1992) Preliminary experience with gadolinium enhanced dynamic MR imaging for uterine neoplasm. *Radiographics* 12:243-256
- 18.Lien HH, Blomlie V, Trope C et al (1991) Cancer of the endometrium: value of MR imaging in determining depth of invasion into the myometrium. *AJR* 157:1221-1223
- 19.Kinkel K, Yu KK, Kaji Y, et al (1999) Radiological staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 212:711-718
- 20.Yamashita Y, Harada M, Sawada T, et al (1993) Normal uterus and FIGO stage I endometrial carcinoma: dynamic gadolinium enhanced MR imaging. *Radiology* 186:495-501
- 21.American Cancer Society Revised August 4 (2006). Cervical cancer: what are the key statistics about cervical cancer?
- 22.Zanda KR, Reinholda C, Abec H, et al (2007) Magnetic resonance imaging of the cervix cancer. *Imaging* 7:69-76
- 23.Charles-Edwards EM, Messiou C, Morgan VA, et al. (2009) Diffusion-weighted imaging in cervical cancer with an endovaginal technique: potential value for improving tumor detection in stage Ia and Ib1 disease. *Radiology* 249:541-550
- 24.Chen YB, Liao J, Xie R et al. (2009) Discrimination of metastatic from hyperplastic pelvic lymph nodes in patietnts with cervical cancer by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* doi: 10.1007/s00261-009-9590-z
- 25.Yun B. Chen, Chun M. Hu, Gui L. Chen et al. (2010) Staging of uterine cervical carcinoma : whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* doi: 10.1007/s00261-010-9642-4
- 26.Yen TC, Ng KK, Ma SY, et al (2003) Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol* 21:3651-3658
- 27.Lai CH, Huang KG, See LC, et al (2004) Restaging of recurrent cervical carcinoma with dual-phase(18F)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer* 100:544-552
- 28.Chang TC, Law KS, Hong JH et al (2004) Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. *Cancer* 101:164-171

29. Yen TC, See LC, Lai CH, et al (2008) Standardized uptake value in para-aortic lymph nodes is a significant prognostic factor in patients with primary advanced squamous cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:493:501
30. Komori T, Narabayashi I, Matsumura K, et al (2007) 2-(Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography versus whole-body diffusion weighted MRI for detection of malignant lesions: initial experience. *Ann Nucl Med* 21:209-215
31. Yen TC, Chang JT, Ng SH, et al (2005) The value of (18 F)-FDG PET in the detection of stage M0 carcinoma of the nasopharynx. *J Nucl Med* 46:405-410
32. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M, (1986) MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161:401-407
33. Li TQ, Takahashi AM, Hindmarsh T, Moseley ME (1999) ADC mapping by means of a single-shot spiral MRI technique with application in acute cerebral ischemia. *Magn Reson Med* 41:143-147
34. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG (2000) Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 217:331-345
35. Kurihara Y, Yakushiji YK, Tani I, Nakajima Y, Van Cauteren M (2002) Ciol sensitivity encoding in MR imaging: advantages and disadvantages in clinical practice. *AJR Am J Roentgenol* 178:1087-1091
36. Szafer A, Zhong J, Gore JC (1995) Theoretical model for water diffusion in tissues. *Magn Reson Med*; 33:697-712
37. Castillo M, Smith JK, Kwok L, Wilber K. (2001) Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:60-64
38. Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK, (2000) Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 43:828-836
39. Uhl M, Althoefer C, Kontny U, Il'yasov K, Buchert M, Langer M. (2002) MRI-diffusion imaging in neuroblastomas: first results and correlation to histology. 12:2335-2338
40. Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R et al. (2001) Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging* 13:757-760

41. Provenzale JM, Engelter ST, Petrella JR, Smith JS, MacFall JR (1999) Use of MR exponential diffusion-weighted images to eradicate T2 “shine-through” effect. *AJR Am J Roentegenol* 172:537-539
42. Silvera S, Oppenheim C, Touzè E, Ducreux D, Page P, Domigo V, Mas JL, Roux FX, Frèdy D, Meder JF (2005) Spontaneous intracerebral hematoma on diffusion-weighted images: influence of T2-shine-through and T2-blackout effects. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:236-241
43. Komori T, Narabayashi I, Matsumura K, Matsuki M, Akagi H, Ogura Y et al. (2007) 2-(Fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography versus whole-body diffusion-weighted MRI for detection of malignant lesion: initial experience. *Ann Nucl Med* 21:209-215
44. Lichy MP, Aschoff P, Plathow C, Stemmer A, Horger W, Mueller Horvat C et al. (2007) Tumor detection by diffusion-weighted MRI and ADC-mapping initial clinical experiences in comparison to PET-CT. *Invest Radiol* 42: 605-613
45. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M, et al. (2006) Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol* 24:5687-5694
46. Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV, Snyder B, Reinhold C, Schawartz LH, et al. (2007) Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation- ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability. *Radiology* 245: 491-498
47. Yen TC, Lai CH, (2006) Positron emission tomography in gynecologic cancer. *Semin Nucl Med* 36: 93-104
48. Kue F, Lin LL, Dehdashti F, Miller TR, Siegel BA, Grigsby PW. (2006) F-18 fluorodeoxyglucose uptake in primary cervical cancer as an indicator of prognosis after radiation therapy. *Gynecol Oncol* 101: 147-151
49. Yen TC, See LC, Lai CH, Tsai CS, Chao A, Hsueh S et al. (2008). Standardized uptake value in para-aortic lymph nodes is a significant prognostic factor in patients with primary advanced squamous cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:493-501
50. Ho KC, Lin G, Wang JJ, Lai CH, Chang CJ, Yen ZC (2009). Correlation of apparent diffusion coefficient measured by 3T diffusion-weighted MRI and SUV from FDG PET/CT in primary cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:200-208

51. Tomohiro N, Kazuo A, Takeshi N, et al. (2009) Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. *Eur Radiol* 19:745-760
52. Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, Kitajima M, Murakami R, Korogi Y et al. (2006) Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity. *AJNR Am J Neuroradiol* 27: 1419-1425
53. Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, Giannatempo GM, Popolizio T, Catapano D et al. (2006) Multiparametric 3T approach to the assessment of cerebral gliomas: tumor extent and malignancy. *Neuroradiology* 48:622-631
54. Brindle K (2008) New approaches for imaging tumor responses to treatment. *Nat Rev Cancer* 8:94-107
55. Naganawa S, Sato C, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, Takizawa O (2005) Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus : comparison with the normal uterine cervix *Eur Radiol* 15:71-78
56. Namimoto T, Awai K, Nakaura T, Yanaga Y, Hirai T, Yamashita Y (2008) Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. *Eur Radiol*
57. Chen YB, et al (2010) Staging of uterine cervical carcinoma: whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* Aug 2010.
58. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashi F, Grigsby PW (2007) Association of post-therapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA* 298:2289-2295
59. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, van Der Groep P, van Diest PJ, Comans EF, et al. (2002) Biologic correlation of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography *J Clin Oncol* 20:379-387
60. Higashi T, Tamaki N, Torizuka T, Nakamoto Y, Sakahara H, Kimura T, et al. (1998) FDG uptake, GLUT-1 glucose transporter and cellularity in human pancreatic tumors *J Nucl Med* 39:1727-1735
61. Ito K, Kato T, Ohta T, Tadokoro M, Yamada T, Ikeda M, et al. (1996) Fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in recurrent rectal cancer: relation to tumor size and cellularity. *Eur J Nucl Med* 23:1372-1377
62. Kim HS, Kim SY. (2007) A prospective study on the added value of pulsed arterial spin-labeling and apparent diffusion coefficient in the grading of gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 1693-1699

63. Higano S, Yun X, Kumabe T, Watanabe M, Magikura S, Umetsu A, et al. (2006) Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology* 241:839-846
64. Murakami R, Sugahara T, Nakamura H, Hirai T, Kitajima M, Hayashida Y, et al. (2007) Malignant supratentorial astrocytoma treated with postoperative radiation therapy: prognostic value of pretreatment quantitative diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 243: 493-499
65. Brindle k (2008) New approaches for imaging tumor responses to treatment. *Nat Rev Cancer* 8:94-107
66. Scharwz JK, Siegel BA et al (2007) Association of post-therapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA* 298:2289-95
67. Hickeson M, Yun M et al, (2002) Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1639-47
68. Matoba M, Tonami H, Kondou T, et al (2007) Lung Carcinoma: diffusion-weighted MR imaging-preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. *Radiology* 243:570-77
69. Zhang J, Mazaheri Tehrani Y, et al (2008) Renal masses: characterization with diffusion-weighted MR imaging- a preliminary experience. *Radiology* 247:458-64
70. King AD, Ahuja AT, et al (2007) Malignant cervical lymphadenopathy: diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 245:806-13
71. Vesselle H, Schmidt RA, et al (2000) Lung cancer proliferation correlates with (F-18) FDG uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 6:3837-44
72. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al (2006) Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG uptake. *Hematol Oncol* 24:146-50